

UHRF1调控的DNA甲基化-组蛋白 修饰关联性基因鉴定

汇报人：曾何泉

日期：2025.04.27

生物的“雌雄同体”现象



黄鳝，雌雄同体，先雌后雄，*plastin-2*基因DNA甲基化调控性腺发育



牡蛎：体内蛋白质代谢旺盛时，雌性；碳水化合物代谢旺盛时，雄性



小丑鱼：体型较小雄性；发育完全雌性

参考中科院章张博士表观遗传学课件
(<https://ngdc.cncb.ac.cn/education/courses/>)

蜜蜂生物学背景

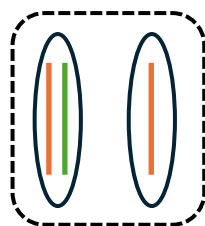
F0



F1



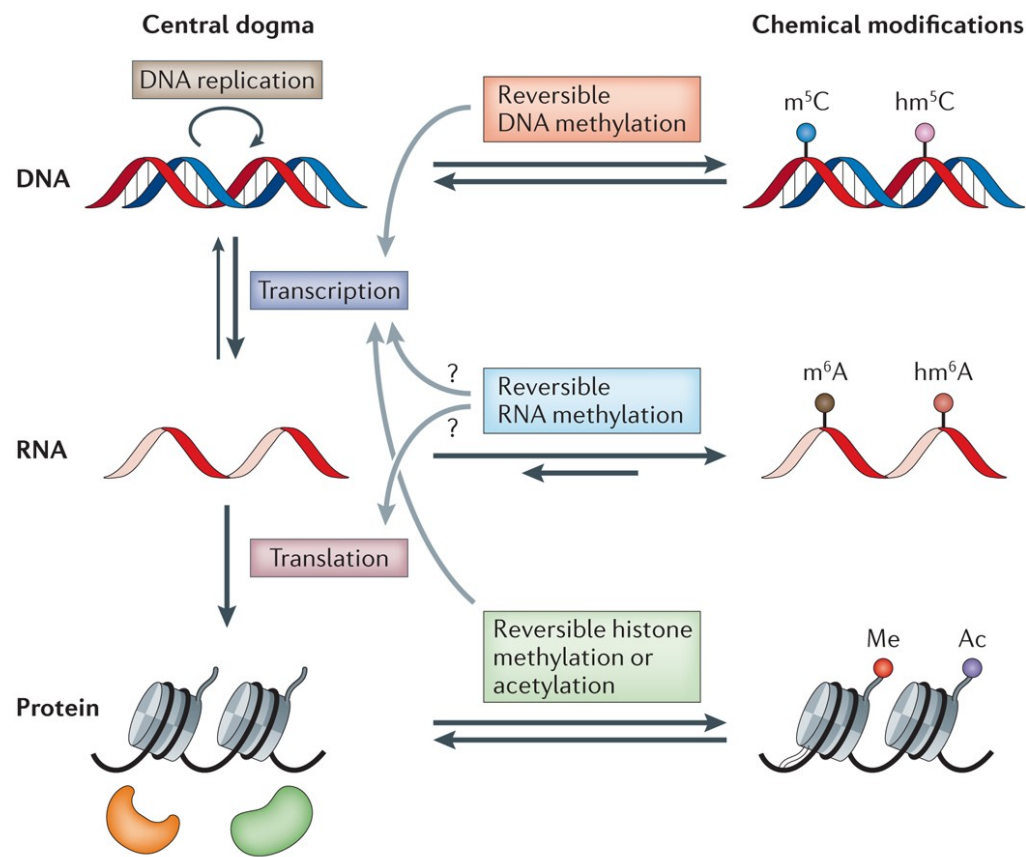
F2



特殊条件



表观化学修饰

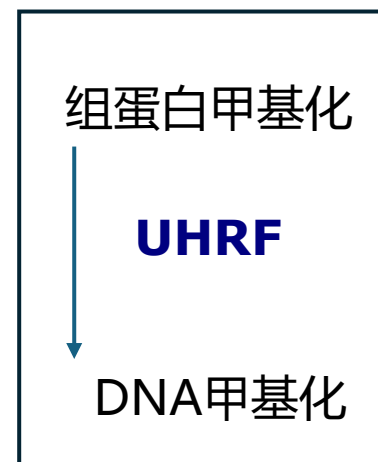


Nature Reviews | Genetics

DNA甲基转移酶家族 (DNMT)

建立甲基化和维持甲基化

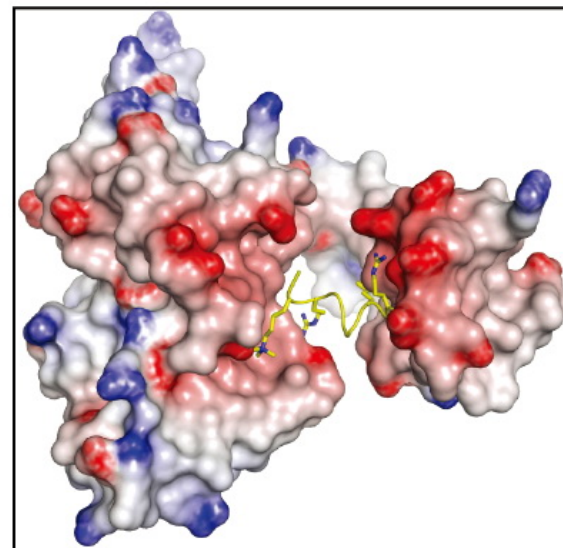
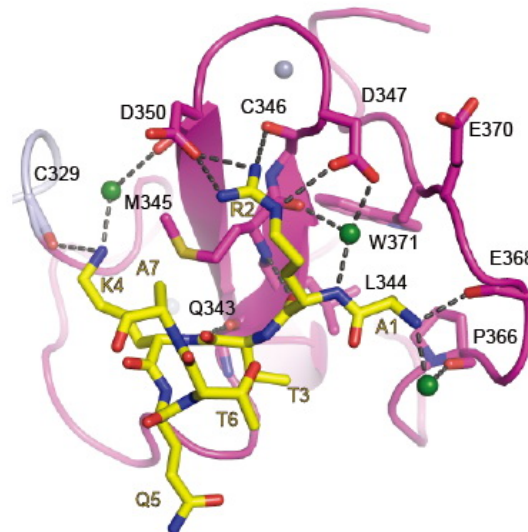
甲基化一般导致转录活性抑制



Gene expression regulation mediated through reversible m⁶A RNA methylation. *Nature Reviews Genetics* 2014

UHRF1识别组蛋白修饰的分子机制

UHRF1 是联系DNA甲基化与组蛋白甲基化的关键蛋白。我们发现其PHD结构域特异性识别组蛋白H3的第二位精氨酸 (H3R2) ([Cell Res, 2021](#)), 其TTD结构域和PHD结构域共同作用, 使UHRF1特异性识别组蛋白H3K9me3



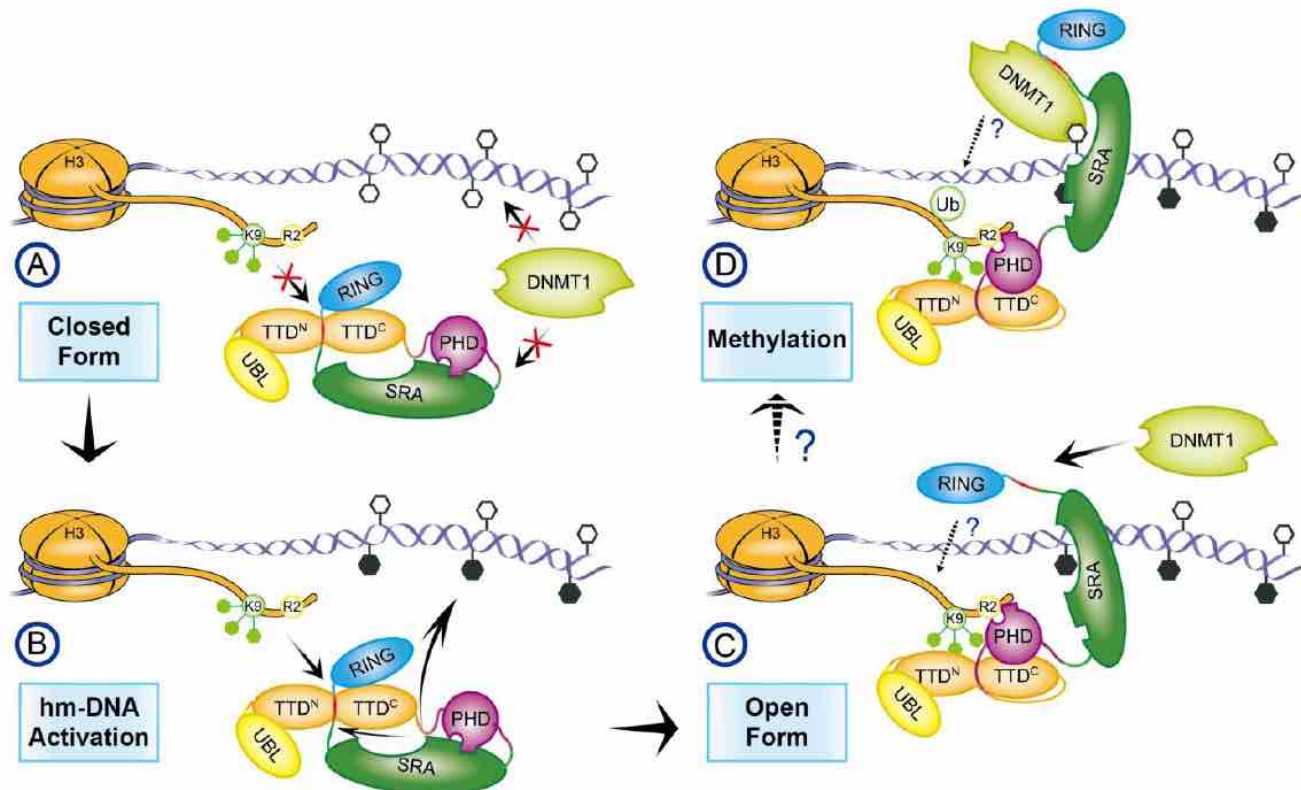
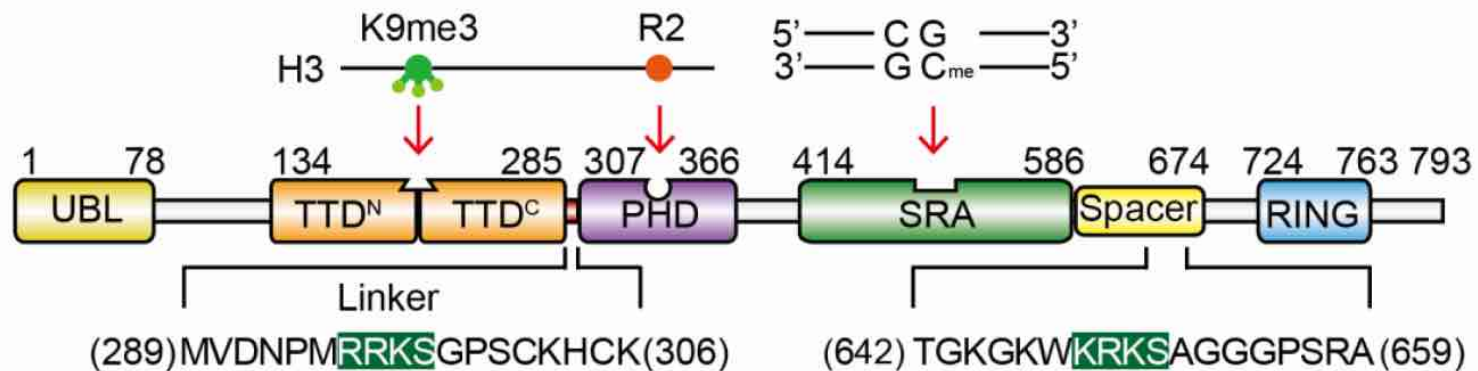
人源UHRF1结构

(<https://xulab.fudan.edu.cn/Research1/bgycdk.htm>)

UHRF1识别组蛋白修饰的分子机制

UHRF1的TTD结构域与Spacer序列结合，使UHRF1形成一种闭合构象，导致UHRF1对组蛋白 H3K9me3的结合强度很低，且无法招募DNMT1。UHRF1在结合hm-DNA后可由这种闭合构象转变为开放构象，使其恢复对组蛋白H3K9me3 的识别能力，并可与DNMT1相互作用。由此推断UHRF1对DNMT1的招募也受到自身构象变化的调控。

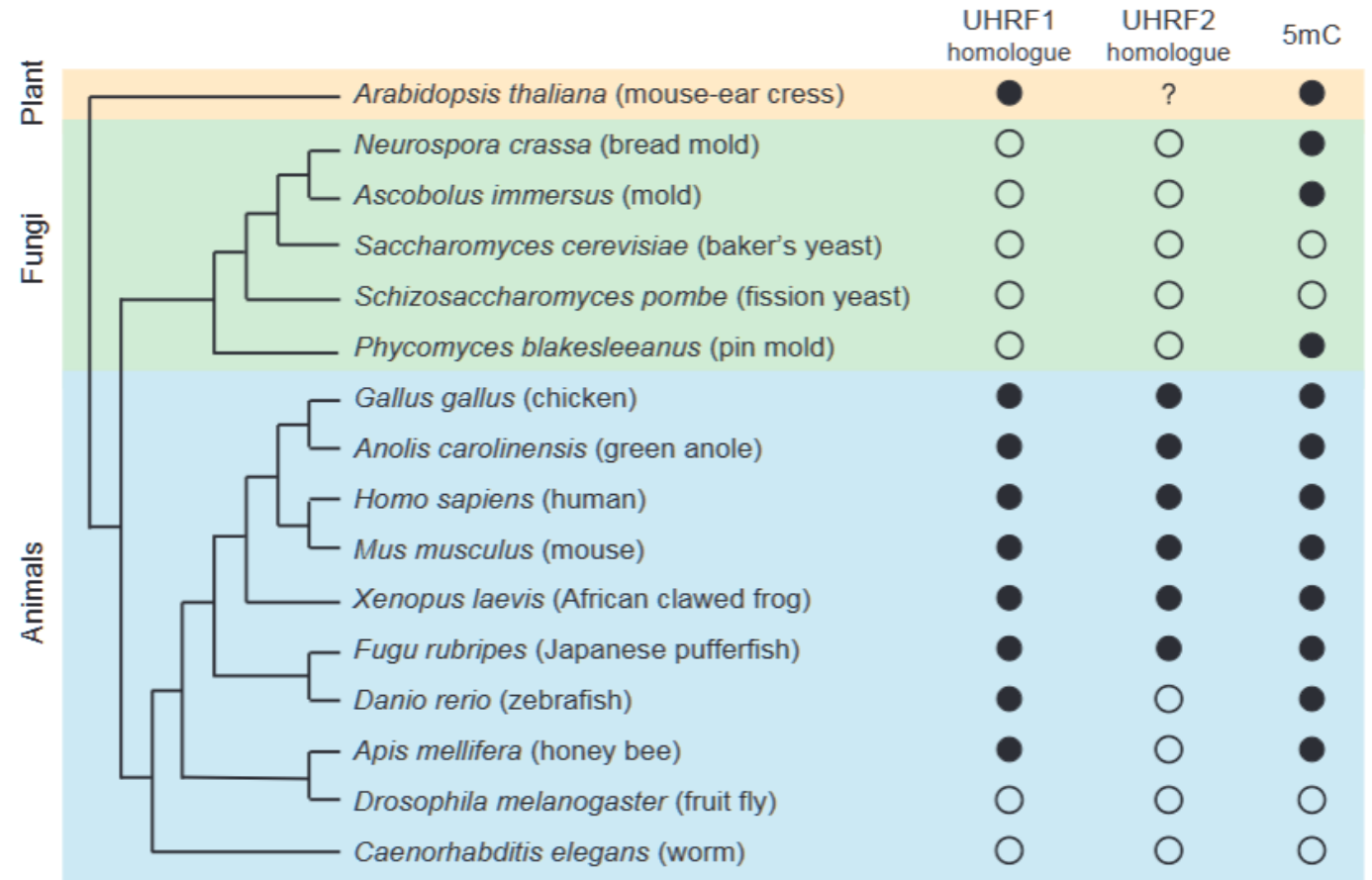
(<https://xulab.fudan.edu.cn/Research1/bgycdk.htm>)



蜜蜂基因组表观遗传研究

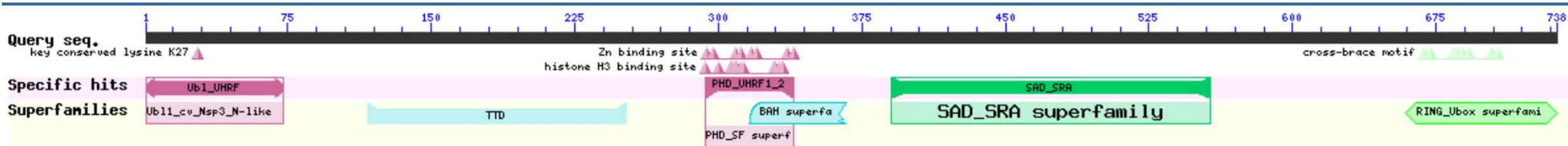
蜜蜂中的甲基化仅限于与 CpG 二核苷酸相关的胞嘧啶 (The Honey Bee Epigenomes: Differential Methylation of Brain DNA in Queens and Workers)

蜂王浆Royal jelly介导DNA 甲基化和组蛋白翻译后修饰
10-Hydroxy-2-decenoic acid (10HDA)
抑制组蛋白脱乙酰酶 HDAC3, 使组蛋白乙酰化, 刺激幼虫变成蜂王
(Epigenetics mechanisms of honeybees: secrets of Royal Jelly)



The UHRF protein family in epigenetics, development, and carcinogenesis." Proceedings of the Japan Academy 2022

基因家族成员筛选查找



UHRF1

NP_001229385.1 (文献提到) 737AA

NP_001229385.2 (ncbi_new) 738AA

UHRF1 of *Apis mellifera* ([NCBI Conserved Domain Search](#))

利用smart网站搜索结构域hmm模型，获得

phd1_PF00628.hmm.gz

phd2_PF13831.hmm.gz

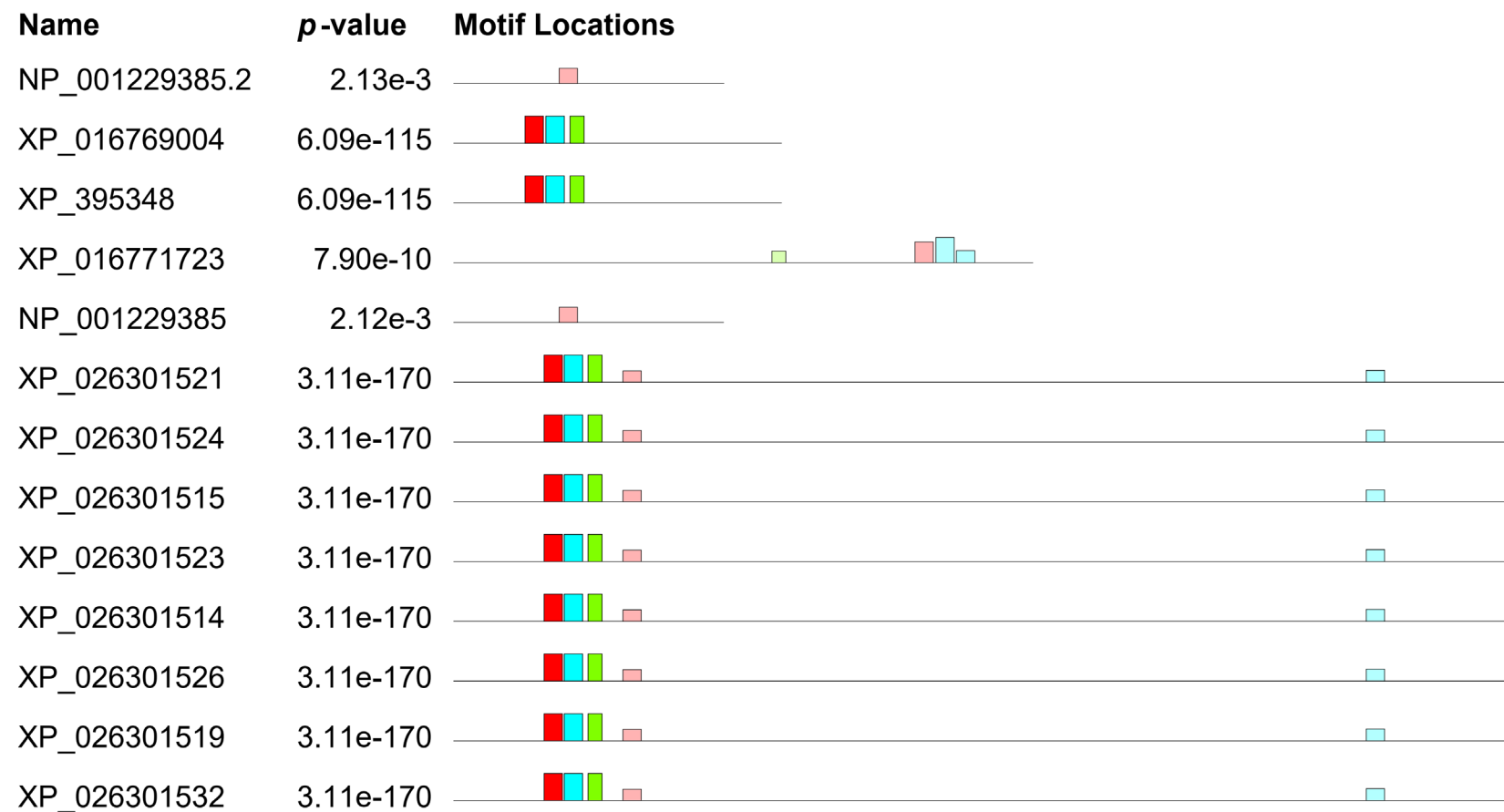
RING_PF00097.hmm.gz

SRA_domainPF02182.hmm.gz

ubq_PF00240.hmm.gz

基因家族成员筛选查找

在蜜蜂蛋白质序列中搜索具有HMM模型预测结构域的所有蛋白序列，取重复的序列，获取具有两个及以上预测结构域的序列，共12条。加入NP_001229385.2 进行对比。



Motif	Symbol	Motif Consensus
1.		NVICDVCRSPDSEEGNEMVFCDCCNICVHQACYGITSIPDGSWLCRTCSL
2.		CVLCPNKGGMKCTRSGQRWAHVSCALWIPEVVSIGCVERMEPITKISSIP
3.		GACIQCSIKTCKTAYHVTCAFKYGLEMKAIIEDEMADD

在uniprot中用blast直接在数据库中比对，选取相似性在66%以上的总计19条序列并下载

用mega7软件
Muscle快速比对对齐，用Maximum Likelihood ,bootstrap ,rep=1000建立系统进化树

Habropoda laboriosa



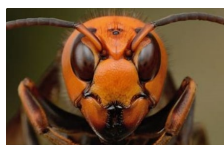
Dufourea novaeangliae



Bombus vosnesenskii



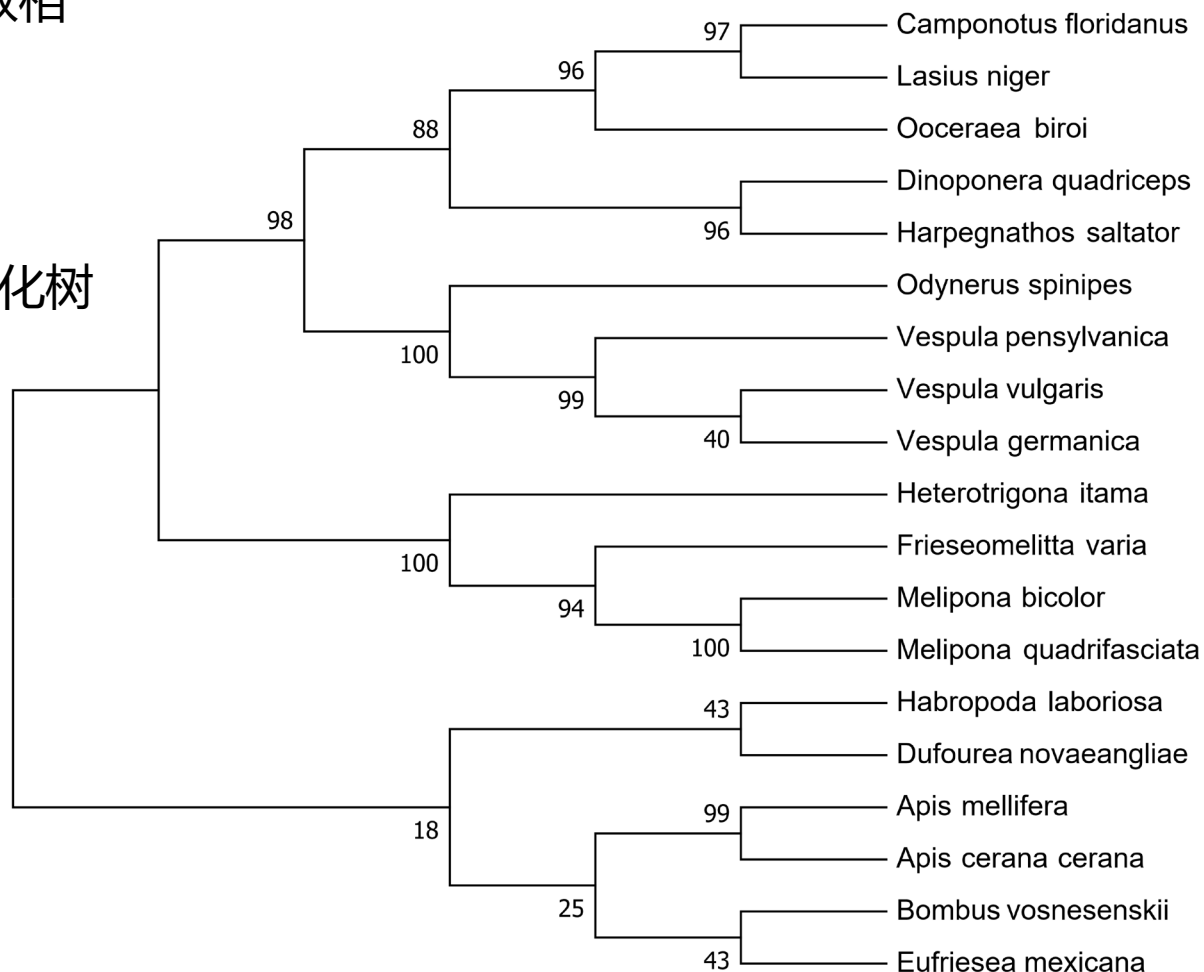
Eufriesea mexicana



Apis mellifera



Apis cerana



Next Work

根据已发表的公共数据

1. 蜜蜂基因组CpG site
2. chipseq-H3K27Me (蜂王、产卵工蜂和正常工蜂)

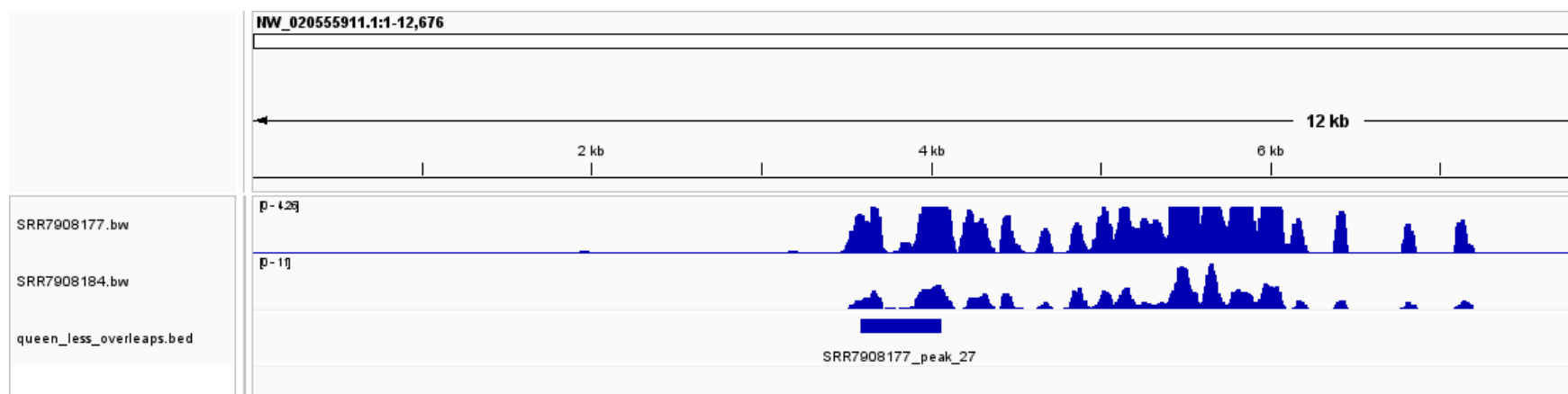
目的:

定位基因组甲基化修饰和组蛋白修饰相关联的基因位置。
以**甲基化**为切入点, 探究基因与性状之间的联系。

验证:

1. RNAi
2. CRISPR
3. 药物处理+qPCR

...



通过IGV展示产卵工蜂、蜂王H3K27Me修饰位点基因组上的分布图
SRR708177_peak_27为用MACS3筛选出的产卵工蜂peak区域之一